



(2,000円)

特許願(2) (登記号ナシ)

昭和47年5月23日

特許庁長官 井土武久殿

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

2. 発明者

ナガツシガアラヤマアキラ
住所 大分県中津市大字島田字清堂455-2

氏名 長谷川 元 (ほか1名)

3. 特許出願人

大阪市東区平野町8丁目85番地
名称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 不破泰

4. 代理人

大阪市東区平野町8丁目85番地
吉富製薬株式会社内

氏名 弁理士(6630)高宮城勝

5. 添付書類の目録

- (1) 明細書 1通
(2) 委任状 1通
(3) 特許請求副本 1通



67 051394

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 49-5967

⑬公開日 昭49.(1974) 1. 19

⑭特願昭 47-51392

⑮出願日 昭47.(1972) 5. 23

審査請求 未請求 (全5頁)

府内整理番号

⑯日本分類

6855 44

16 E363

6224 44

30 D4

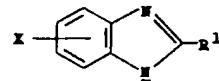
明細書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

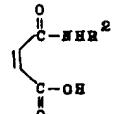
2. 特許請求の範囲

一般式



[式中のXは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ基を、R¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級ハロアルキル基を示す。]

で表わされる化合物と一般式



[式中のR²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キル低級アルキル、被覆置換基を有す、または有

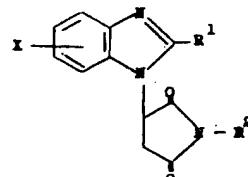
しないアリール、アラルキル(置換基はハロゲン、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ

カルボニル、低級アルキルチオ、ポリハロ低級ア

ルキル、ニトロ基の中から任意に選ばれる)を示

す。]

で表わされる化合物とを反応させることを特徴と
する一般式

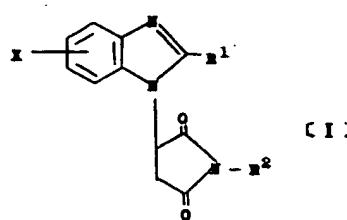
[式中のX、R¹、R²は前記のものと同一である。]

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはそ
の塗の製造法。

BEST AVAILABLE COPY

1. 発明の詳細を説明

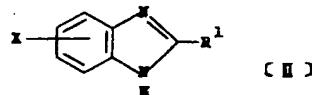
本発明は一般式



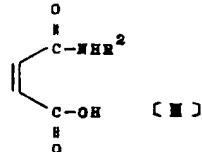
〔式中のXは水素、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基を、R¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル等）、低級ハロアルキル（クロルメチル、2-クロルエチル等）を、R²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキ

ル（2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル等）、シクロアルキル（シクロヘンチル、シクロヘキシル、3,3,3-トリメチルシクロヘキシリル、シクロドデシル等）、シクロアルキル低級アルキル（シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシリルエチル等）、被覆ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、低級アルキルオオ（メチルオオ、エチルオオ等）、ポリハロ低級アルキル（トリフルオロメチル等）、ニトロ基等が置換した、または無置換のアリール（フェニル、ナフチル等）、アラルキル（ベンジル、フェネチル等）を示す。〕
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその他の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合物は一般式



〔式中のX、R¹は前記のものと同様である。〕
で表わされる化合物と一般式



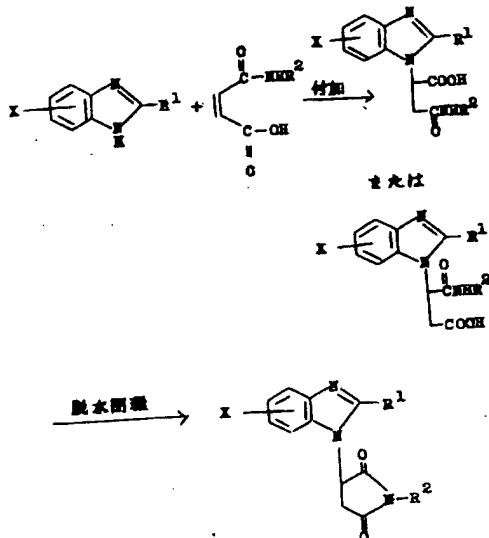
〔式中のR²は前記のものと同様である。〕
で表わされる化合物とを反応させることにより製造できる。

反応は不活性溶媒中（ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパン、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、

メチルブチルケトン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ベンゼン、キシレン、酢酸、酢酸エチルおよびそれらの混合物等）、また必要に応じてトリトンB、ナトリウムメトキサイド、酢酸ソーダ、苛性アルカリ等の堿基触媒または酢酸、塩化第二錫等の酸触媒の存在下に10～200℃で数時間～数時間行なわれるが、有利には溶液の沸点付近で10～30時間行なうのがよい。さらに必要ならばポリリン酸、無水酢酸等の脱水剤を作用させることもできる。

一般式〔I〕で表わされる本発明の化合物は次のフローシートに従つて製造される。

以下余白



第一段階の付加反応の結果、2種類の異性体が生成すると考えられるが、本発明においてはこの中間体を単離する必要はない。第二段階の脱水開裂反応は、R²が芳香族基でないときは多くの場合付加反応に続いてかなりの程度まで進行する。

特開昭49-5967 (3)
またR²が芳香族基の場合、あるいは芳香族基でなくとも脱水開裂が充分に進行しない場合には、メリリン酸、無水酢酸等の脱水剤を用いることによつて目的を果たすことができる。脱水剤を用いるに際しては、必要に応じて酢酸ソーダ、助触剤カリウム等の促進剤を使用してもよい。反応終了後、得られた化合物は所望により、常法に従つて、酸塩基、強酸塩、シユウ酸塩、マレイン酸塩、ピクリン酸塩等の有機あるいは無機塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は血圧低下作用、中枢抑制作用等を有し、医薬として有用である。以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

以下全文

実施例 1

ベンズイミダゾール5.9g、マレアミド酸5.8gをジメチルホルムアミド100mlに加え、110~120℃で15時間反応させる。得られた溶液を減圧下に完全濃縮し、残渣物にメリリン酸5.0gを加えて、110~120℃で2時間搅拌する。その後これを室温まで冷却し、冰水300ml中に注ぎ、直蓄で中和した後再び室温まで中和する。その後これを室温まで冷却し、冰水300ml中に注ぎ、直蓄で中和した後再び室温まで中和する。次に得られた褐色結晶が得られる。これをイソプロピルアルコールから再結すれば融点189~191℃の2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミド3.9gが無色結晶として得られる。

実施例 2

ベンズイミダゾール1.71g、N-3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド酸2.39gをジオキサン120mlに加え、14時間還流する。

得られる褐色透明の溶液を室温まで冷却し、冰水500ml中に注ぐと油状物が生じる。この油状物を200mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、100mlの饱和重曹水で3回、ついで冰水50mlで1回洗浄し、芒硝にて乾燥後完全濃縮すると21.2gの褐色アノ状物が得られる。これを熱イソプロピルアルコール50mlに溶解し、冰浴すれば融点160~162℃のN-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミド9.9gが無色結晶として得られる。

実施例 3

ベンズイミダゾール5.9g、N-3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド酸12.0gをジオキサン60mlに加え、14時間還流する。次に無水酢酸20ml、無水酢酸ソーダ1.5gを反

特開 昭49-5967 (4)

油液に加え、1時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後水300ml中に注ぎ、激しく搅拌しながら重曹で中和する。析出する油状物を100mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、これを水100mlで洗つた後芒硝で乾燥する。完全濃縮すると14.8gのアノ状物が得られる。40mlのイソプロピルアルコールから再結すれば融点160~162℃のⅩ-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミド7.9gが無色結晶として得られる。

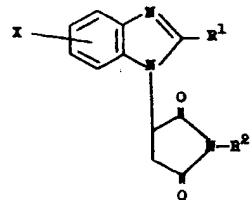
実施例 4

ベンズイミダゾール5.9g、Ⅹ-p-クロルフエニルマレアミド融点163℃をジオキサン70mlに加え、1.3時間攪拌する。得られる淡紫色溶液に氷水酢酸30ml、氷水酢酸ソーダ1.5gを加え、

2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後水300ml中に注ぎ、激しく搅拌しながら重曹で中和する。析出する油状物を100mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、これを水100mlで洗つた後芒硝で乾燥する。完全濃縮すると11.0gの褐色タール状物が得られるが、これはまもなく固化する。これをジオキサン100mlに溶解し、活性炭で脱色した後、約30mlにまで濃縮し、室温下に放置すれば無色結晶7.2gが得られる。

これをイソプロピルアルコール30mlに溶解し、当量のマレイン酸を加えて水浴すれば融点145~147℃のⅩ-p-クロルフエニル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミド・マレイン酸塩6.1gが得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。



実施例	X	R ¹	R ²	融・沸点(℃)
5	H	H	ブチル	融點 190~192.5
6	H	H	- $(\text{CH}_2)_5\text{OCO}_2$	融點・ $\text{V}/4$ 水和物 153~156
7	H	H	シクロオクチル	シユウ融點 192~194
8	H	H	フェニル	186~188
9	H	H	o-トリル	シユウ融點 193~195
10	H	H	o-クロロフェニル	シユウ融點・ $\text{V}/2$ 水和物 188~188.5
11	H	H	p-エキシフエニル	188~190
12	H	H	p-トロフルオロフェニル	シユウ融點 173~174
13	H	H	p-エキシカルボニルフェニル	181~182.5
14	H	H	p-ニトロフェニル	200~203
15	H	H	1-ナフチル	シユウ融點 185~186

実施例	X	R ¹	R ²	融・沸点(℃)
16	H	H	ベンジル	融點 201.5~204.5
17	H	メチル	ブチル	シユウ融點 138~143
18	H	H	2,6-キシリル	197~201
19	H	H	p-エキシフエニル	193~196
20	H	エチル	p-エキシフエニル	193~194.5
21	H	- CH_2OH	p-クロロフェニル	198~200
22	H	- CH_2OH	p-エキシフエニル	シユウ融點・ $\text{V}/4$ 水和物 170~171.5
23	S-CI	H	2,5-ジクロロフェニル	197~198
24	H	- CH_2Cl	p-エキシフエニル	
25	H	H	p-メタオキシフェニル	
26	6-CI	H	2,5-ジクロロフェニル	
27	$\text{Sor}(6)-\text{CH}_2$	H	p-エキシフエニル	
28	$\text{Sor}(6)-\text{OC}_2\text{H}_5$	H	p-エキシフエニル	
29	$\text{Sor}(6)-\text{CH}_3$	H	p-エキシフエニル	
30	H	H	シクロヘキルカーボン	

手 続 補 正 書(自発)

昭和 47 年 7 月 11 日

6. 前記以外の発明者

住 所 大分県中津市 1345
本社タクシガレ

氏 名 小谷 明男

特許庁 長官 三宅 韶夫 殿

1. 事件の表示

昭和 47 年 特許願第 51392 号

2. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係	特許出願人
住 所	大阪市東区平野町 8 丁目 95 番地
名 称	吉富製薬株式会社
(6 7 2)	代表者 不破 泰

特許月
47. 7. 11
出願登録
印

4. 代 理 人

住 所	大阪市東区平野町 8 丁目 95 番地
氏 名	吉富製薬株式会社内 弁理士 高宮城 勝



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

① 9頁11行目「.....スクシンイミド」

の後に「1/3イソプロピルアルコール和物」を
挿入する。② 14頁4行目実施例18のR¹の横の「E」を「メチル」に5行目実施例19のR¹の横の「

E」を「メチル」に9行目実施例23のXの横の

「5-C1」を「5 or (6)-C1」にそれぞれ訂正

する。

③ 14頁12行目(実施例26)を削除する。

④ 14頁13行目の「27」を「26」に、1

4行目の「28」を「27」に、15行目の「29

」を「28」に、16行目の「30」を「29」

にそれぞれ訂正する。

以 上

BEST AVAILABLE COPY